

低分子肝素对慢性病贫血患者 Hb 和 C 反应蛋白水平影响的初步研究*

陆 晔,邵 红,程 旭,潘湘涛 (苏州大学附属太仓医院肿瘤科,江苏太仓 215400)

摘要:目的 初步研究低分子肝素(LMWH)在治疗慢性病贫血(ACD)患者中的临床意义。方法 对90例伴有血栓形成或血浆D-二聚体很高而有血栓形成倾向的ACD患者应用LMWH(4 000 U/天,7~15天)治疗,并测定治疗前后Hb和C-反应蛋白(CRP)水平以观察它们的变化情况,同时分析其临床意义。结果 ①贫血组治疗前Hb水平为 93.51 ± 15.55 g/L,明显低于治疗后的 100.95 ± 12.97 g/L,差异有统计学意义($t=2.5278, P<0.05$)。②无贫血组治疗前Hb水平为 133.09 ± 10.69 g/L,与治疗后的 135.57 ± 13.09 g/L比较差异无统计学意义($t=0.7417, P>0.05$)。③治疗前贫血组CRP为 49.31 ± 39.07 mg/L,明显高于治疗后的 29.73 ± 39.07 mg/L,差异有统计学意义($t=2.4834, P<0.05$)。④无贫血组治疗前CRP水平为 18.08 ± 16.77 mg/L,与治疗后的 18.24 ± 12.31 mg/L比较差异无统计学意义($t=0.0237, P>0.05$)。⑤治疗前后CRP水平与Hb水平均呈负相关(分别为 $r=-0.4259, P<0.01$ 和 $r=-0.2347, P<0.05$)。结论 LMWH上调ACD患者的Hb水平,可以改善患者的贫血,可能机制是下调CRP水平。

关键词:低分子肝素(LMWH);慢性病贫血(ACD);C反应蛋白(CRP);血红蛋白(Hb);治疗;机制
中图分类号:R556.9;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)01-130-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.034

Preliminary Study on the Effects of Low Molecular Weight Heparin on Hb and C Reactive Protein Levels in Patients with Chronic Anemia

LU Ye, SHAO Hong, CHENG Xu, PAN Xiang-tao (Department of Oncology,
the Taicang Hospital Affiliated to Suzhou University; Jiangsu Taicang 215400, China)

Abstract: Objective To preliminary study the significance of low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment the patients of anemia of chronic diseases (ACD). **Methods** Used LMWH (4 000 U/day, 7~15 days) to therapy the patients with thrombus formation or plasma D-two dimer (D-D) which was high and had a tendency to thrombosis, to observe change of the levels of CRP and Hb in patients in pretherapy and post-therapy, and to analysis of its clinical significance. **Results** ① In anemia group the Hb levels in pretherapy were 93.51 ± 15.55 g/L, which were lower than 100.95 ± 12.97 g/L in post-therapy ($t=2.5278, P<0.05$). ② In non-anemia group, the level of Hb were not difference between the pretherapy and post-therapy (rspectively were 133.09 ± 10.69 g/L and 135.57 ± 13.09 g/L, $t=0.7417, P>0.05$). ③ In anemia group, the levels of CRP were 49.31 ± 39.07 mg/L in pretherapy, which were higher than 29.73 ± 39.07 mg/L in post-therapy ($t=2.4834, P<0.05$). ④ In non-anemia group, the level of CRP were not difference between the pretherapy and post-therapy (rspectively were 18.08 ± 16.77 mg/L and 18.24 ± 12.31 mg/L, $t=0.0237, P>0.05$). ⑤ There were all negative correlation between the CRP and Hb in pretherapy and post-therapy (rspectively were $r=-0.4259, P<0.01$ and $r=-0.2347, P<0.05$). **Conclusion** LMWH could up-regulate the levels of Hb, and better for the degree of anemia in patients with ACD. The possible mechanism is to down regulate the level of CRP.

Keywords: low molecular weight heparin (LMWH); anemia of chronic disease (ACD); C-reactive protein (CRP); hemoglobin (Hb); therapy; mechanism

慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)的发病机制一直不很明了,因此临床上还没有有效的治疗手段、治疗较为困难。但近来发现炎症反应导致机体IL-6的高表达,继而引起铁调素(hepcidin)的高表达,后者引起机体对铁的失利用,从而造成机体的贫血。基于铁调素在ACD发病机制中的重要性,最近国外有报道应用肝素治疗ACD的研究,认为肝素可以下调铁调素的表达而可以治

疗ACD。但国内对此方面的研究还很少,至今尚没有有关的文献报道。因此,本文对已经有血栓形成或因有高凝状态为预防血栓形成而应用低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗的90例ACD患者,在LMWH治疗前后测定血红蛋白(Hb)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,对它们的变化情况进行初步观察和分析,以研究探讨LMWH对ACD患者贫血的治疗

* 作者简介:陆 晔(1970—),女,硕士,主任医师,主要从事肿瘤的基础与临床研究。

通讯作者:潘湘涛(1963—),男,博士,教授,主要从事肿瘤的基础与临床研究,Email:panxiangtao@cscoc.ac.cn。

意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 苏州大学附属太仓医院 2016 年 1 月~2017 年 3 月之间的住院 ACD 患者 90 例,其中男性 51 例,女性 39 例,年龄 39~94 岁,平均年龄 65.3 岁。疾病种类为恶性肿瘤 74 例(其中肺癌 25 例,胃癌 12 例,结直肠癌 6 例,胰腺癌 6 例,妇科肿瘤 5 例,淋巴瘤 4 例,肝癌 3 例,乳腺癌 2 例,食道癌 2 例,鼻咽癌 2 例,腹膜和盆腔恶性肿瘤 5 例,不明原因癌 2 例);非肿瘤疾病 16 例(其中急性心肌梗死和急性冠脉综合征 9 例,重症肺炎 3 例,下肢静脉曲张伴血栓形成 3 例,肺栓塞 1 例)。营养不良和有慢性肝肾功能等疾病而明显影响铁代谢的病例均已剔除。

1.2 试剂和仪器 CRP 试剂购于 DiaSys Diagnostic System GmbH 公司,检测仪器为 DELTA 特定蛋白分析仪(北京科美东亚公司产品)。Hb 检测应用迈瑞 BC-5500 全自动五分类血液细胞分析仪。

1.3 研究方法

1.3.1 分组方法:参考中华医学会血液学分会制定的贫血诊断标准,以 Hb 值男性 <120.0 g/L 和女性 <110.0 g/L 作为贫血的诊断标准,根据有无贫血将患者分为贫血组和无贫血组,并进行对比分

析及相关分析。

1.3.2 LMWH 治疗方法:治疗应用肝素钠注射液(法安明,辉瑞制药公司产品)或依诺肝素(杭州九源基因生物有限公司产品),为便于观察疗效、统一分析,使用 LMWH 的剂量均为 4 000 U/天,皮下注射,疗程 7~15 天,至少 7 天。治疗前当天和治疗结束的次日采血检测 CRP 和 Hb 值。肝素治疗不足 7 天的病例均已剔除。

1.3.3 检测方法:于清晨抽取空腹患者的血标本置于不同试管中,同时检测 CRP 和 Hb。CRP 检测方法采用颗粒增强免疫透射比浊法检测,Hb 采用常规方法检测。

1.4 统计学分析 应用 SPSS19.0 版软件包进行统计学分析,成组设计资料采用 t 检验,相关分析应用 Spearman 等级相关法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LMWH 治疗前后 Hb 和 CRP 测定结果 见表 1。在 LMWH 治疗前后分别同时测定 Hb 和 CRP 值,可见贫血组治疗后 CRP 水平明显下降,而 Hb 水平则升高,差异均有统计学意义($t=2.4834, 2.5278$, 均 $P<0.05$);而无贫血组的 CRP 水平和 Hb 水平在治疗前后比较差异均无统计学意义($t=0.0237, 0.7417$, 均 $P>0.05$)。

表 1 ACD 患者低分子肝素治疗前后 CRP, Hb 水平($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
CRP(mg/ml) 贫血组	58	49.31 \pm 39.07	29.73 \pm 39.07	2.4834	<0.05
无贫血组	32	18.08 \pm 16.77	18.24 \pm 12.31	0.0237	>0.05
Hb(g/L) 贫血组	58	93.51 \pm 15.55	100.95 \pm 12.97	2.5278	<0.05
无贫血组	32	133.09 \pm 10.69	135.57 \pm 13.09	0.7417	>0.05

2.2 相关分析 对 CRP 表达和 Hb 水平进行相关分析,结果表明:①治疗前 CRP 与 Hb 呈负相关,差异有统计学意义($r=-0.4259, P<0.01$)。②治疗后 CRP 与 Hb 呈负相关,差异有统计学意义($r=-0.2347, P<0.05$)。

3 讨论 我们既往的研究^[1]和国外的研究^[2,3]均表明 ACD 患者高表达 IL-6,而 IL-6 则进一步引起铁调素的高表达,而后者导致机体对铁的失利用并最终引起贫血。我们进一步研究发现 ACD 患者的 CRP 水平与 IL-6 呈正相关,而与 Hb 水平呈负相关^[4],CRP 是炎症反应的指标,CRP 的升高意味着机体处于炎症状态。一系列的研究表明 CRP 升高 \rightarrow IL-6 升高 \rightarrow 铁调素升高 \rightarrow Hb 下降(即发生贫血)是 ACD 产生的重要机制。因而,临床上能否应用抗 IL-6 抗体或者抗铁调素抗体来治疗

ACD 是值得进一步研究的课题。近期国外有学者观察到在部分肺炎、心力衰竭等慢性疾病患者使用肝素的过程中有 Hb 水平的变化,并且与 H 铁调素水平的下降有关^[5,6]。本研究表明治疗后患者的 CRP 水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($t=2.4834, P<0.05$);而治疗后 Hb 水平高于治疗前,差异也有统计学意义($t=2.5278, P<0.05$)。同时进一步分析发现治疗前 CRP 水平与 Hb 值呈负相关($r=-0.4259, P<0.01$),而治疗后的 CRP 水平也与 Hb 值呈负相关($r=-0.2347, P<0.05$)。这与 Maura 等^[6]的研究结果一致,他们发现应用肝素后在所有受试者中 CRP 水平也显著降低,说明肝素可以提高 ACD 患者的 Hb 水平而改善 ACD 患者的贫血状态,其可能的机理是肝素下调了机体的 CRP 水平,并下调铁调素的表达从而

上调 Hb 水平。现有研究表明^[5] 外源性肝素抑制肝脏 HepG2 细胞表达铁调素,下调铁调素水平而改善 ACD 患者的贫血。其机制可能涉及到抑制骨形态发生蛋白 6(BMP6)介导的铁调素表达,和抑制 IL-6 介导的铁调素表达。

但本文中 LMWH 对 ACD 患者的 Hb 水平改善并没有像文献研究报道^[5,6] 的结果一样明显,分析其原因可能是他们的研究中使用的是普通肝素,而我们应用的是 LMWH。Maura 等^[6] 使用了 3 种不同的在临床使用的商业肝素:普通肝素(UFH,分子量 12~15kDa)、五糖磺达肝素(分子量 1.7kDa)和依诺肝素(分子量 4.5kDa),结果普通肝素比 LMWH 具有约 10 倍的效力,但确切的原因还不是很清楚。因此,有待我们今后进一步深入研究。另外,我们的研究中没有涉及到 IL-6,铁调素和 BMP6 骨形态发生蛋白 6(BMP6)等几个指标,对于它们同 LMWH 治疗 ACD 患者的过程中的变化,以及与 Hb 水平变化之间的确切关系我们将做进一步深入的研究探索。

总之,虽然本研究是一个初步的结果,但鉴于目前对 ACD 还没有确切有效的治疗手段,因此对其进一步深入研究是有必要的。

参考文献:

- [1] 潘湘涛,陆晔,程旭,等. 癌性患者血清 hepcidin 及炎症介质细胞因子表达特点及其与贫血的关系[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(4):22-24,27.
PAN Xiangtao, LU Ye, CHENG XU, et al. Expression characters of serum hepcidin, inflammatory mediators and cytokines in patients with cancer and the relations between anemia and them[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(4): 22-24, 27.
- [2] ZHANG A S, YANG F, WANG J H, et al. Hemojuvelin-neogenin interaction is required for bone morphogenic protein-4-induced hepcidin expression[J]. J Biol Chem, 2009, 284(34): 22580-22589.
- [3] NEMETH E, TUTTLE M S, POWELSON J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093.
- [4] 程旭,潘湘涛,张媛,等. C 反应蛋白及血清铁调素在肿瘤患者中的表达及其与贫血的关系[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(7): 44-45.
CHEN Xu, PAN Xiangtao, ZHANG Yuan, et al. The expression of C-reactive protein and serum hepcidin in tumor patients and its relationship with anemia[J]. China Continuing Medical Education, 2017, 9(7): 44-45.
- [5] POLI M, ASPERTI M, RUZZENENTI P, et al. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 86.
- [6] POLI M, GIRELLI D, CAMPOSTRINI N, et al. Heparin: A potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo[J]. Blood, 2011, 117(3): 997-1004.
收稿日期: 2018-10-03
修回日期: 2018-10-26
- [11] FRECKMANN G, SCHMID C, BAUMSTARK A, et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO15197[J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(5): 1060-1075.
- [12] HALLDORSDDOTTIR S, WARCHAL-WINDHAM M E, WALLACE JF, et al. Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems: the North American comparator trial[J]. J Diabetes Sci Technol, 2013, 7(5): 1294-1304.
- [13] FOBKER M. Stability of glucose in plasma with different anticoagulants[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(7): 1057-1060.
- [14] 屈引婷. 重选血葡萄糖测定抗凝剂实验评价[J]. 现代检验医学杂志, 2005, 20(5): 83-84.
QU Yinting. Experiment evaluation for re-election anticoagulant of blood glucose measurement[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2005, 20(5): 83-84.
- [15] DIETZEN D J, WILHITE T R, RASMUSSEN M, et al. Point-of-care glucose analysis in neonates using modified quinoprotein glucose dehydrogenase[J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 15(11): 923-928.
- [16] 叶桂样, 黄瑞勋, 卓雪芽, 等. 不同品牌血糖仪在检测氟化钠抗凝血血糖中的偏倚研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 34(13): 1737-1738.
YE Guiyang, HUANG Ruixun, ZHUO Xueya, et al. Bias study of blood sugar for different brand glucose meter for sodium fluoride anticoagulant[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 34(13): 1737-1738.
- [17] 廖远泉, 廖安琪. POCT-便携式血糖仪及其准确性影响因素研究概述[J]. 临床检验杂志(电子版), 2015, 4(2): 876-881.
LIAO Yuanquan, LIAO Anqi. Research progress POCT-portable blood glucose meter and accuracy influencing factors[J]. Chinese Journal Clinical Laboratory Science (Electronic Edition), 2015, 4(2): 876-881.
收稿日期: 2018-07-05 修回日期: 2018-11-25

(上接 129 页)

Ann Clin Biochem, 2017, 54(4): 448-462.